



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

REC'D 08 SEP 2003
WIPO PCT

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 JUIL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

Best Available Copy

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /250899

REMISE DES PIÈCES DATE - 7 JUIN 2002 LIEU INPI LYON N° D'ENREGISTREMENT 0207008 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 07 JUIN 2002		Réserve à l'INPI
1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET PLASSERAUD 84 rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09 FRANCE		
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> FLAMEL-0073		
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie		
2 NATURE DE LA DEMANDE <input type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes		
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____ / _____ / _____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date _____ / _____ / _____		
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____ / _____ / _____		
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) POLYAMINOACIDES FONCTIONNALISÉS PAR DE L'ALPHA-TOCOPHEROL ET LEURS APPLICATIONS NOTAMMENT THERAPEUTIQUES		
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		
Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »		
5 DEMANDEUR Nom ou dénomination sociale FLAMEL TECHNOLOGIES Prénoms Forme juridique SA N° SIREN 13 7 9 0 0 1 5 3 0 Code APE-NAF 1 - - - 1 Adresse Rue 33 Avenue du Docteur Georges Lévy Code postal et ville 69200 VENISSIEUX Pays FRANCE Nationalité Française N° de téléphone <i>(facultatif)</i> N° de télécopie <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE 7 JUIN 2002
LIEU 69 INPI LYON

0207008

DB 540 W /260899

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier :
(facultatif)

FLAMEL-0073

6 MANDATAIRE

Nom

FLEURANCE

Prénom

Raphaël

Cabinet ou Société

CABINET PLASSERAUD

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

84 rue d'Amsterdam

Adresse

Rue

75440 PARIS CEDEX 09

Code postal et ville

04 37 91 62 70

N° de téléphone (facultatif)

04 37 91 62 79

N° de télécopie (facultatif)

04 37 91 62 79

Adresse électronique (facultatif)

fleurance@plass.com

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont les demandeurs

Oui

Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Établissement immédiat
ou établissement différé

Paiement échelonné de la redevance

Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques

Oui

Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :

Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite »,
indiquez le nombre de pages jointes

VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

F. FAVRE

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)

FLEURANCE Raphaël
CPI 02-0406

POLYAMINOACIDES FONCTIONNALISES PAR DE L'ALPHA-TOCOPHEROL ET LEURS APPLICATIONS NOTAMMENT THERAPEUTIQUES

La présente invention concerne des nouveaux matériaux à base de 5 polyaminoacides biodégradables, utiles notamment pour la vectorisation de principe(s) actif(s) (PA).

L'invention vise aussi de nouvelles compositions pharmaceutiques, cosmétiques, diététiques ou phytosanitaires à base de ces polyaminoacides. Ces compositions peuvent être du type de celles permettant la vectorisation de PA et se présentant de préférence sous 10 forme d'émulsions, de micelles, de particules, de gels, d'implants ou de films.

Les PA considérés sont, avantageusement, des composés biologiquement actifs et qui peuvent être administrés à un organisme animal ou humain par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intra-musculaire, intradermique, intrapéritonéale, intracérébrale, buccale, etc. 15 Les PA plus particulièrement mais non limitativement concernés par l'invention sont des protéines, des glycoprotéines, des peptides, des polysaccharides, des lipopolysaccharides, des oligo ou des polynucléotides, et des molécules organiques. Mais il peut aussi s'agir de produits cosmétiques ou de produits phytosanitaires, tels que des herbicides, des insecticides, des fongicides, etc.

20 Dans le domaine de la vectorisation des principes actifs notamment médicamenteux, il existe un besoin, dans beaucoup de cas, :

- de les protéger contre la dégradation (hydrolyse, précipitation sur site, digestion enzymatique etc..) jusqu'à ce qu'ils atteignent leur site d'action,
- et/ou de contrôler leur vitesse de libération afin de maintenir un niveau 25 constant sur une durée définie, soit
- et/ou de véhiculer (en les protégeant) au site d'action.

A ces fins, plusieurs types de polymères ont été étudiés et certains sont même 30 disponibles commercialement. On peut citer par exemple les polymères du type polylactique, polylactique-glycolique, polyoxyéthylène-oxypropylène, polyaminoacide ou encore polysaccharide. Ces polymères constituent des matières premières permettant de fabriquer, par exemple, des implants massiques, des microparticules, des nanoparticules, des vésicules, des micelles ou des gels. Outre le fait que ces polymères doivent être 35 adaptés à la fabrication de tels systèmes, ils doivent également être biocompatibles, non-toxiques, non-immunogènes, économiques et ils doivent pouvoir être facilement éliminés du corps et/ou biodégradables. Sur ce dernier aspect, il est de surcroît essentiel que la biodégradation dans l'organisme génère des produits non-toxiques.

A titre d'illustration de l'art antérieur concernant des polymères employés comme matières premières pour la réalisation de systèmes de vectorisation de PA, divers brevets ou demandes de brevet ou articles scientifiques sont évoqués ci-après.

5 Le brevet US 4,652,441 décrit des microcapsules de polylactide encapsulant l'hormone LH-RH. Ces microcapsules sont produites en préparant une émulsion eau-dans-huile-dans-eau et comprennent une couche interne aqueuse contenant l'hormone, une substance (gélatine) fixant cette dernière, une couche huileuse de polylactide, ainsi qu'une couche externe aqueuse (Alcool polyvinyle). La libération du PA peut se faire sur une
10 période de plus de 2 semaines après injection sous-cutanée.

Le brevet US 6,153,193 décrit des compositions à base de micelles de poly(oxyéthylène)-poly(oxypropylène) amphiphiles, pour la vectorisation d'anti-cancéreux tel que l'adriamycine.

15 Akiyoshi et al. (J. Controlled Release 1998, 54, 313-320) décrivent des pullulans qui sont rendus hydrophobes par greffage de cholestérol et qui forment des nanoparticules dans l'eau. Ces nanoparticules aptes à se complexer de manière réversible avec l'insuline, forment des suspensions colloïdales stables.

20 Le brevet US 4,351,337 décrit des copolyaminoacides amphiphiles, à base de leucine et de glutamate, utilisables sous forme d'implants ou de microparticules pour la libération contrôlée de principes actifs. La libération de ces derniers peut se faire sur une durée très longue dépendant de la vitesse de dégradation du polymère.

25 Le brevet US 4,888,398 décrit des polymères à base de polyglutamate ou polyaspartate, et éventuellement polyleucine, avec des groupements pendants de type alkyloxycarbonylméthyle, placés de façon aléatoire sur la chaîne polyaminoacide. Ces polyaminoacides, greffés par des groupements latéraux e.g. méthoxycarbonylméthyle, sont
30 utilisables sous forme d'implants biodégradables contenant un PA à libération prolongée.

35 Le brevet US 5,904,936 décrit des nanoparticules obtenues à partir d'un polymère bloc polyleucine-polyglutamate, aptes à former des suspensions colloïdales stables et capables de s'associer spontanément avec des protéines biologiquement actives sans les dénaturer. Ces dernières peuvent ensuite être libérées *in vivo* de manière contrôlée, sur une longue période.

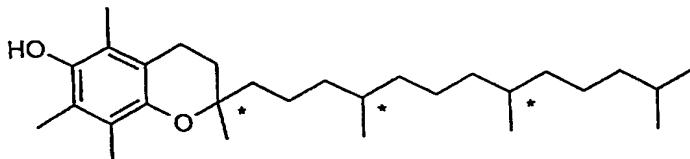
La demande de brevet WO 00/30618 décrit des nanoparticules obtenues à partir d'un polymère bloc poly(glutamate de sodium)(polyglutamate de méthyle, éthyle, hexadécyle ou dodécyle), aptes à former des suspensions colloïdales stables et capables de s'associer spontanément avec des protéines biologiquement actives sans les dénaturer. Ces dernières peuvent ensuite être libérées *in vivo* de manière contrôlée, sur une longue période.

Ces copolyaminoacides amphiphiles sont modifiés par la présence d'une chaîne latérale alkyle hydrophobe.

Le brevet US 5,449,513 décrit des copolymères bloc amphiphiles comprenant un bloc polyoxyéthylène et un bloc polyaminoacide, par exemple poly(bêta-benzyl-L-aspartate). Ces polymères polyoxyéthylène-polybenzylaspartate forment des micelles qui sont aptes à encapsuler des molécules actives hydrophobes telles que l'adryamicine ou l'indométhacine.

La demande de brevet WO 99/61512 décrit des polylysines et des polyornithines fonctionnalisées par un groupe hydrophobe (acide palmitique relié à la polylysine ou ornithine par un espaceur formé par un motif succinique) et un groupe hydrophile (polyoxyéthylène). Ces polymères, par exemple la polylysine greffée avec des chaînes polyoxyéthylène et palmitoyle forment en présence de cholestérol des vésicules capables d'encapsuler la doxorubicine ou l'ADN.

Il est par ailleurs connu de recourir à des dérivés de vitamine E, et plus précisément d'alpha-tocophérol, pour construire des systèmes de vectorisation de PA. La vitamine E naturelle est constituée d'un mélange de composés dénommés tocophérols (voir Burton et Ingold, Acc. Chem. Res. 1986, 19, 194-201) et dans ce mélange, le dérivé alpha-tocophérol est largement majoritaire. La vitamine E et certains de ses dérivés sont aujourd'hui utilisés comme source de vitamine ou comme antioxydant dans des aliments et produits cosmétiques. Pour ces utilisations courantes, on trouve la vitamine E sous sa forme D-alpha-tocophérol (sa forme naturelle) ou sous sa forme D,L-alpha-Tocophérol (forme racémique et synthétique). Ces deux produits sont considérés comme essentiellement non toxiques à des doses bien au-delà des doses thérapeutiques. La structure de l'alpha-tocophérol est la suivante.



Les positions chirales sont marquées d'un astérisque. La forme naturelle possède les configurations R, R, R et la forme synthétique est un mélange où les carbones chiraux sont indépendamment R ou S.

5

S'agissant des dérivés de la vitamine E utilisés dans le domaine de la vectorisation de principes actifs, il n'existe, à ce jour et à la connaissance des inventeurs, aucun produit polymère à base d'alpha-tocophérol, à l'exception de polymères de type polyoxyéthylène dont une extrémité est greffée par des groupements alpha-tocophérol-succinate. Est 10 d'ailleurs disponible sur le marché, du PolyEthylèneGlycol greffé alpha-tocophérol-succinate en bout de chaîne (vitamine E PEGylée), commercialisé sous la dénomination TPGS 1000, par la société Eastman Chemical, Ltd. Ce produit breveté en 1954 (US 2,680,749) est aujourd'hui utilisé comme source de vitamine E par voie orale. Ce polymère, de même que l' alpha-tocophérol-succinate et l' alpha-tocophérol non modifié, 15 ont été proposés pour la vectorisation de principes actifs.

Le brevet US 5,869,703 décrit des composés voisins dans lesquels la chaîne polyoxyéthylène comporte à une extrémité de l'alpha-tocophérol et à son autre extrémité un résidu (méth)acrylique. Ces dérivés d'alpha-tocophérol sont utilisés pour préparer des 20 vésicules amphiphiles (liposomes) stables, directement employées dans des applications cosmétiques.

La demande de brevet WO 00/71163 décrit des formulations à base de PolyEthylèneGlycol greffé alpha-tocophérol-succinate en bout de chaîne (TPGS 1000) et 25 d'alpha-tocophérol pour la solubilisation de paclitaxel (produit anticancéreux). A ce jour, la toxicité liée à la partie polyoxyéthylène n'est pas connue et on sait que le polyoxyéthylène n'est pas dégradé *in vivo*. De plus, ce composé ne contient qu'un seul motif d'alpha-tocophérol par chaîne de polymère et il a des propriétés en solution assimilables à celles des tensioactifs. En tout état de cause, l'utilisation de ce produit pour 30 la vectorisation conduirait à des associations polymère – principe actif peu stables.

Le brevet EP 0 243 446 décrit l'utilisation d'(hémi)succinate d'alpha-tocophérol (dérivé d'acide organique d'alpha-tocophérol) pour la fabrication de vésicules en combinaison avec un sel d'amine. Ces vésicules peuvent être utilisées pour l'encapsulation de divers principes actifs incluant des petites molécules, des peptides et des protéines. De 35 manière générale, il est indiqué dans ce brevet que l'acide organique peut être un aminoacide ou un polyaminoacide. Toutefois, aucune précision n'est donnée à cet égard. Seuls des (hémi)succinates d'alpha-tocophérol sont exemplifiés.

Ainsi, même s'il existe de très nombreuses solutions techniques dans l'art antérieur, développées et proposées pour la vectorisation des principes actifs médicamenteux, la réponse à l'ensemble des exigences est difficile obtenir et demeure insatisfaisante.

5 Dans ce contexte, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de fournir une nouvelle matière première polymère, susceptible d'être utilisée pour la vectorisation de PA et permettant de satisfaire de manière optimale à toutes les spécifications du cahier des charges :

- 10
 - o biocompatibilité,
 - o biodégradabilité,
 - o aptitude à se transformer aisément et économiquement en particules de vectorisation de principes actifs,
 - o ces particules étant elles-même propres:
 - à former des suspensions colloïdales aqueuses stables,
 - à s'associer facilement avec de nombreux principes actifs,
 - et à libérer ces principes actifs in vivo.
- 15

Cet objectif, parmi d'autres, est atteint par la présente invention qui concerne tout d'abord des polyaminoacides amphiphiles comprenant des unités aspartiques et/ou des 20 unités glutamiques, caractérisés en ce qu'au moins une partie de ces unités sont porteuses de greffons comportant au moins un motif alpha-tocophérol.

25 Ces nouveaux polymères ont un squelette biodégradable à base de polyaminoacides porteurs de chaînes latérales comprenant de l' alpha-tocophérol. Ces polymères présentent des propriétés d'association et/ou d'encapsulation surprenantes en comparaison avec des produits analogues et de plus, ils sont facilement dégradés en présence d'enzymes.

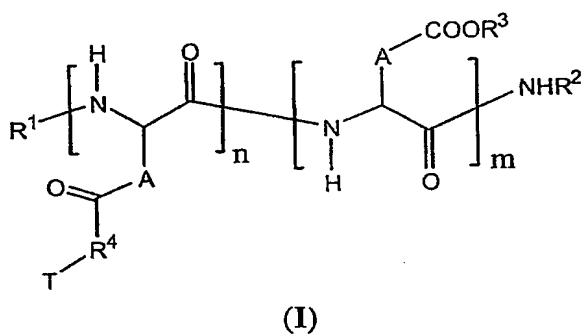
Il est du mérite de la demanderesse d'avoir eu l'idée de combiner, de façon tout à 30 fait judicieuse et avantageuse, des polyaminoacides particuliers polyAsp et/ou polyGlu, biodégradables avec des greffons à base d'alpha-tocophérol (vitamine E) pour la vectorisation de PA.

35 Au sens de l'invention le terme "*polyaminoacide*" couvre aussi bien les oligoaminoacides comprenant de 2 à 20 unités aminoacide que les polyaminoacides comprenant plus de 20 unités aminoacide.

De préférence, les polyaminoacides selon la présente invention sont des oligomères ou des homopolymères comprenant des unités récurrentes aminoacide glutamique ou aspartique ou des copolymères comprenant un mélange de ces deux types d'unités aminoacide, lesdites unités étant partiellement substituées par des greffons comportant de l'alpha-tocophérol. Les unités considérées dans ces polymères sont des acides aminés ayant la configuration D, L ou D, L et sont liées par leurs positions alpha ou gamma pour l'unité glutamate ou glutamique et alpha ou bêta pour l'unité aspartique ou aspartate.

Les unités aminoacide préférées sont celles ayant la configuration L et une liaison de type alpha.

De manière plus préférée encore, les polyaminoacides selon l'invention répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- les cations à base d'acide(s) aminé(s) avantageusement choisis dans la classe comprenant les cations à base de lysine ou d'arginine,
- ou les polyaminoacides cationiques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant la polylysine ou l'oligolysine ;
- R⁴ représente une liaison directe ou un "espaceur" à base de 1 à 4 unités acide aminé ;
- A représente indépendamment un radical -CH₂- (unité aspartique) ou -CH₂-CH₂- (unité glutamique) ;
- n/(n+m) est défini comme le taux de greffage molaire et varie de 0,5 à 100 % molaire ;
- n + m varie de 3 à 1000, de préférence entre 30 et 300 ;
- T représente un motif alpha-tocophérol.

15 Pour ces utilisations courantes, on trouve la vitamine E sous sa forme D-alpha-tocophérol (sa forme naturelle) ou sous sa forme D,L-alpha-Tocophérol (forme racémique et synthétique). Ces deux produits sont considérés comme essentiellement non toxiques à des doses bien au-delà des doses thérapeutiques. Dans le cadre de l'invention, ces deux formes d'alpha-tocophérol sont préférées.

20 L'alpha-tocophérol est d'origine naturelle ou synthétique.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, les polyaminoacides sont des homopolymères d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.

25 Selon un deuxième mode de réalisation de l'invention, les polyaminoacides sont des homopolymères d'alpha-L-aspartate ou d'alpha-L-aspartique.

30 Selon un troisième mode de réalisation de l'invention, les polyaminoacides sont des copolymères d'alpha-L-aspartate/alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-aspartique/alpha-L-glutamique.

35 Avantageusement, la distribution des unités aspartiques et/ou glutamiques porteuses de greffons comportant au moins un motif alpha-tocophérol est telle que les polymères ainsi constitués sont soit aléatoires, soit de type bloc, soit de type multibloc.

Selon un autre mode de définition, les polyaminoacides selon l'invention ont une masse molaire qui se situe entre 2 000 et 100 000 g/mole, et de préférence entre 5 000 et 40 000 g/mole.

5 Il est par ailleurs préférable que le taux de greffage molaire en alpha-tocophérol des polyaminoacides selon l'invention, soit compris entre 3 et 70 %, et de préférence entre 5 et 50 %.

10 De manière remarquable, les polyaminoacides de l'invention sont susceptibles d'être utilisés de plusieurs façons selon le taux de greffage. Les méthodes de mise en forme d'un polymère pour l'encapsulation d'un principe actif sous les diverses formes visées par l'invention sont connues de l'homme de l'art. Pour plus de détails, on peut se référer, par exemple à ces quelques références particulièrement pertinentes :

15 "Microspheres, Microcapsules and Liposomes ; vol 1. Preparation and chemical applications" Ed. R. Arshady, Citus Books 1999. ISBN : 0-9532187-1-6.

20 "Sustained-Release Injectable Products" Ed. J. Senior et M. Radomsky, Interpharm Press 2000. ISBN : 1-57491-101-5.

25 "Colloidal Drug Delivery Systems" Ed. J. Kreuter, Marcel Dekker, Inc. 1994. ISBN : 0-8247-9214-9.

30 "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology" Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, Inc. 2000. ISBN : 0-8247-0369-3.

Les polyaminoacides sont en outre extrêmement intéressants, du fait qu'à un taux de greffage relativement faible de l'ordre de 3 à 10 %, ils forment dans l'eau à pH 7,4 (par exemple avec un tampon phosphate) des suspensions colloïdales ou gels en fonction de la 25 concentration de polymères. De plus, les particules de polyaminoacides formant la phase dispersée de la suspension colloïdale, peuvent s'associer aisément avec des principes actifs tels que des protéines, peptides ou petites molécules. La mise en forme préférée est celle décrite dans la demande de brevet WO 00/30618 de la demanderesse et qui consiste à 30 disperser le polymère dans l'eau et d'incuber la solution en présence d'un PA. Cette solution peut ensuite être filtrée sous 0,2 µm puis directement injectée à un patient.

Au-delà de 10 % de taux de greffage, le polymère peut former des microparticules capables d'associer ou d'encapsuler des PA. Dans ce contexte, la mise en forme des microparticules peut se faire en co-solubilisant le PA et le polymère dans un solvant 35 organique approprié puis le mélange précipité dans l'eau. Les particules sont ensuite récupérées par filtration et peuvent ensuite être utilisées pour une administration par voie orale (sous forme de gélule, sous forme compactée et/ou enrobée ou bien encore sous forme dispersée dans une huile) ou par voie parentérale après redispersion dans l'eau.

A des taux supérieurs à 30 % de greffage, la redispersion du polymère en phase aqueuse devient plus difficile du fait de la quantité plus faible des fonctions carboxylate ionisables et le polymère précipite. Dans ce cas, le polymère peut être solubilisé dans un solvant biocompatible tel que la N-méthylpyrrolidone ou une huile appropriée telle que le 5 Migliol® puis injecté en intramusculaire ou sous-cutanée ou dans une tumeur. La diffusion du solvant ou de l'huile conduit à la précipitation du polymère sur le site d'injection et forme ainsi un dépôt. Ces dépôts assurent ensuite une libération contrôlée par diffusion et/ou par érosion et/ou par dégradation hydrolytique ou enzymatique du polymère.

10 De façon générale, les polymères de l'invention, sous forme neutre ou ionisée, sont utilisables seuls ou dans une composition liquide, solide ou gel et dans un milieu aqueux ou organique.

15 Il convient de comprendre que le polymère à base de polyaminoacides contient des fonctions carboxyliques qui sont soit neutres (forme COOH), soit ionisées selon le pH et la composition. Pour cette raison, la solubilité dans une phase aqueuse est directement fonction du taux de COOH libre (non greffé par la vitamine E) et du pH. En solution aqueuse, le contre-cation peut être un cation métallique tel que le sodium, le calcium ou le 20 magnésium, ou un cation organique tel que la triéthanolamine, la tris(hydroxyméthyl)-aminométhane ou une polyamine tel que la polyéthylèneimine.

Les polymères de l'invention sont obtenus par des méthodes connues de l'homme de l'art. Les polyaminoacides peuvent être obtenus au moins de deux façons :
25

- greffage de l'alpha-tocophérol sur un polyaminoacide, ou
- polymérisation des dérivés NCA d'alpha-tocophérol suivie d'une hydrolyse sélective.

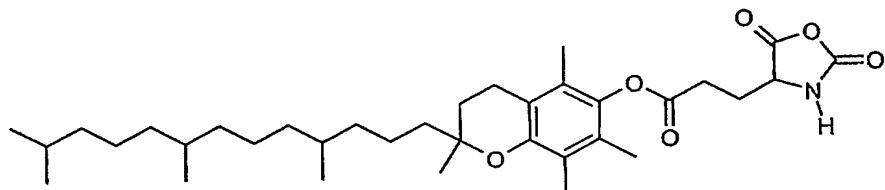
30 Dans le premier cas, on prépare par exemple un polyaminoacide, homopolyglutamate, homopolyaspartate ou un copolymère glutamate/aspartate, bloc, multibloc ou aléatoire selon des méthodes classiques.

Pour l'obtention de polyaminoacide de type alpha, la technique la plus courante est basée 35 sur la polymérisation d'anhydrides de N-carboxy-aminoacides (NCA), décrites, par exemple, dans l'article "Biopolymers, 1976, 15, 1869 et dans l'ouvrage de H.R. Kricheldorf "alpha-Aminoacid-N-carboxy Anhydride and related Heterocycles" Springer Verlag (1987). Les dérivés d'NCA sont de préférence des dérivés NCA-O-Me, NCA-O-Et ou NCA-O-Bz (Me = méthyl, Et = Ethyle et Bz = Benzyle). Les polymères sont ensuite

hydrolysés dans des conditions appropriées pour obtenir le polymère sous sa forme acide. Ces méthodes sont inspirées de la description donnée dans le brevet FR 2 801 226 de la demanderesse. Un certain nombre de polymères utilisables selon l'invention, par exemple, de type poly(alpha-L-aspartique), poly(alpha-L-glutamique), poly(alpha-D-glutamique) et poly(gamma-L-glutamique) de masses variables sont disponibles commercialement. Le polyaspartique de type alpha-beta est obtenu par condensation de l'acide aspartique (pour obtenir un polysuccinimide) suivie d'une hydrolyse basique (voir Tomida et al. Polymer 1997, 38, 4733-36).

10 Le couplage de l'alpha-tocophérol avec une fonction acide est réalisé aisément par réaction du polyaminoacide avec la vitamine E en présence d'un carbodiimide comme agent de couplage et de préférence, un catalyseur tel que le 4-dimethylaminopyridine et dans un solvant approprié tel que la dimethylformamide (DMF), la N-méthyl pyrrolidone (NMP) ou la dimethylsulfoxide (DMSO). Le carbodiimide est par exemple, le
15 dicyclohexylcarbodiimide ou le diisopropylcarbodiimide. Le taux de greffage est contrôlé chimiquement par la stœchiométrie des constituants et réactifs ou le temps de réaction.

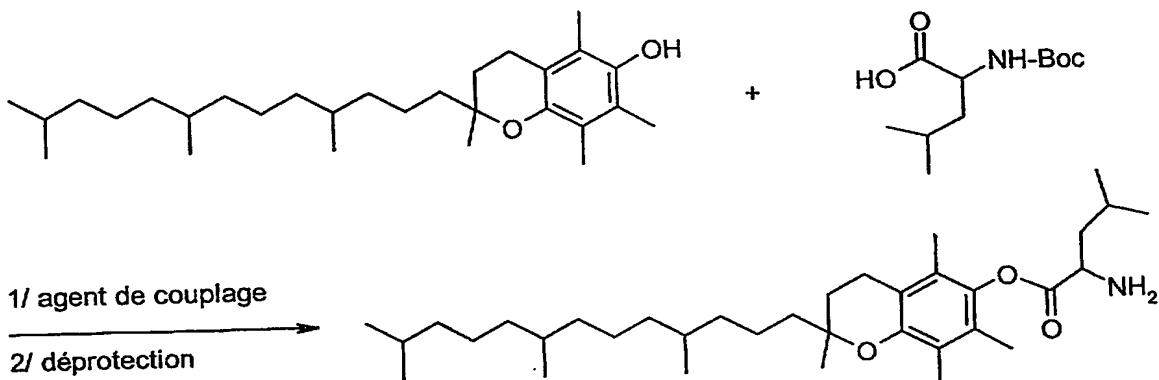
Dans le deuxième cas, on synthétise un dérivé NCA de l'alpha-tocophérol de structure suivante. La synthèse est analogue à celle décrite pour le N-carboxyanhydride de stéaryl-glutamate par Poché et al. *Macromolecules* 1995, 28, 6745-53.



25 Le dérivé NCA de l'alpha-tocophérol-glutamate est ensuite copolymérisé avec par exemple avec le NCA de benzyl-glutamate et pour obtenir les fonctions glutamate ou glutamique, on réalise une réaction d'hydrolyse sélective des fonctions benzyles dans une mélange d'acide trifluoroacétique et d'acide bromohydrique à température ambiante. Il convient de noter que cette deuxième voie de synthèse permet de réaliser aisément des copolymères aléatoires, blocs ou multiblocs simplement en modifiant l'ordre d'ajout des monomères.
30

Le couplage de la vitamine E via un espaceur constitué de 1 à 4 acides aminés peut être réalisé par réactions successives de la vitamine E avec des acides aminés, protégés de façon appropriée, puis déprotégés pour avoir une fonction amine greffable sur le polymère

ou par réaction avec un oligopeptide. Par exemple, la synthèse d'un alpha-tocophérol avec un motif leucine est réalisée selon une méthode générale bien connue de l'homme de l'art et selon le schéma suivant.



5

Il convient de noter que le greffage direct de l'alpha-tocophérol sur le polymère se fait via une fonction ester alors que dans le cas de la présence d'un espaceur à base d'acide(s) aminé(s), elle se fait via une fonction amide. Comme pour la réalisation d'une liaison ester, 10 la liaison amide peut se faire de la même manière en utilisant un agent de couplage classique tel qu'un dialkyl-carbodiimide.

15 Selon un autre de ses aspects, l'invention vise une composition pharmaceutique, cosmétique, diététique ou phytosanitaire comprenant au moins l'un des polyaminoacides tels que définis ci-dessus.

Selon une déclinaison avantageuse de l'invention, cette composition comprend, 20 outre l'alpha-tocophérol, au moins un principe actif, qui peut être thérapeutique, cosmétique, diététique ou phytosanitaire.

De préférence, le principe actif est une protéine, une glycoprotéine, un 25 polysaccharide, un liposaccharide, un oligonucléotide, un polynucléotide ou un peptide.

Plus préférentiellement encore, le principe actif est une petite molécule organique hydrophobe, hydrophile ou amphiphile.

Cette composition peut être sous forme de nanoparticules, de microparticules, d'émulsions, de gels, de micelles, d'implants, de poudres ou de films.

Suivant l'une de ses formes particulièrement préférées, la composition, chargée ou non en principe actif(s), est une suspension colloïdale stable de nanoparticules et/ou de microparticules et/ou de micelles de polyaminoacides, dans une phase aqueuse.

5 La composition selon l'invention, dès lors qu'elle est pharmaceutique, peut être administrée par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale, intracérébrale ou buccale.

10 Il est également envisageable que la composition soit sous forme de solution dans un solvant biocompatible, susceptible d'être injectée en sous-cutané, intramusculaire ou dans une tumeur.

15 Selon une autre variante, la composition selon l'invention est formulée de telle sorte qu'elle soit apte à former un dépôt sur le site d'injection.

15 L'invention vise aussi des compositions qui comprennent des polyaminoacides selon l'invention et des PA et qui sont susceptibles d'être utilisées pour la préparation :

20

- de médicaments, en particulier pour administration orale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale ou intracérébrale, les principes actifs de ces médicaments pouvant être, notamment, des protéines, des glycoprotéines, des peptides, des polysaccharides, des liposaccharides, des oligonucléotides, des polynucléotides et des petites molécules organiques hydrophobes, hydrophiles ou amphiphiles,

25

- et/ou des nutriments,
- et/ou de produits cosmétiques ou phytosanitaires.

30 Cette préparation est caractérisée en ce qu'elle consiste essentiellement à mettre en œuvre au moins l'un des polyaminoacides selon l'invention, tels qu'ils sont définis ci-dessus, et/ou la composition également décrite supra.

35 Comme indiqué ci-dessus, les techniques d'association d'un ou de plusieurs PA aux polyaminoacides greffés alpha-tocophérol selon l'invention, sont décrites notamment dans la demande de brevet WO 00/30618.

35 L'invention concerne également une méthode de traitement thérapeutique consistant essentiellement à administrer la composition telle que décrite dans le présent

exposé, par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale, intracérébrale ou buccale.

5 L'invention concerne en outre une méthode de traitement thérapeutique consistant essentiellement à une composition telle que décrite supra sous forme de solution dans un solvant biocompatible puis de l'injecter en sous-cutané, intramusculaire ou dans une tumeur, de préférence de manière à ce qu'elle forme un dépôt sur le site d'injection.

10 Comme exemples de PA susceptibles d'être associés aux polyaminoacides selon l'invention, qu'ils soient ou non sous forme de (nano ou micro)particules, on peut citer :

- 15 ○ les protéines telles que l'insuline, les interférons, les hormones de croissance, les interleukines, l'érythropoïétine ou les cytokines ;
- les peptides telles que la leuprolide ou la cyclosporine ;
- les petites molécules telles que celles appartenant à la famille des anthracyclines, des taxoïdes ou des camptothécines ;
- et leurs mélanges.

20 L'invention sera mieux comprise et ses avantages et variantes de mise en œuvre ressortiront bien des exemples qui suivent et qui décrivent la synthèse des polyaminoacides greffés alpha-tocophérol, leur transformation en système de vectorisation de PA (suspension aqueuse stable de nanoparticules) et la démonstration de la capacité d'un tel système de s'associer à des PA (petites molécules organiques, protéines...) pour former des compositions pharmaceutiques.

25 **Exemple 1 : Polymère P1**

Synthèse d'un polyglutamate greffé par l'alpha-tocophérol d'origine synthétique

On solubilise 5,5 g d'un alpha-L-polyglutamate (de masse équivalente à environ 10 000 par rapport à un standard en polyoxyéthylène et obtenue par polymérisation de NCAGluOMe suivi d'une hydrolyse comme décrits dans la demande de brevet FR 2 801 226) dans 92 mL de diméthylformamide (DMF) en chauffant à 40°C pendant 30 2 heures. Une fois le polymère solubilisé, on laisse revenir la température à 25°C et on ajoute successivement 1,49 g de D,L-alpha-tocophérol (> 98 % obtenu de Fluka®) préalablement solubilisé dans 6 ml de DMF, 0,09 g de 4-dimethylaminopyridine préalablement solubilisé dans 6 mL de DMF et 0,57 g de diisopropylcarbodiimide préalablement solubilisé dans 6 mL de DMF. Après 8 heures à 25°C sous agitation, le milieu réactionnel est versé dans 800 ml d'eau contenant 15 % de chlorure de sodium et d'acide chlorhydrique (pH 2). Le polymère précipité est ensuite récupéré par filtration, lavé par de l'acide chlorhydrique 0,1 N puis par de l'eau. Le polymère est ensuite

réssolubilisé dans 75 mL de DMF puis reprécipité dans de l'eau contenant comme précédemment du sel et de l'acide à pH 2. Après 2 lavages à l'eau, on lave plusieurs fois par de l'éther diisopropylique. Le polymère est ensuite séché à l'étuve sous vide à 40°C. On obtient un rendement de l'ordre de 85 %.

5 Le taux de greffage estimé par RMN du proton est d'environ 7,8 % et une analyse par HPLC révèle un taux résiduel de tocophérol inférieur à 0,3 %.
 M_w (mesuré par GPC en éluant avec la NMP) = 17 500 g/mol (en équivalent de polyméthyl méthacrylate)

10 **Exemples 2, 3, 4 et 5 : Synthèse de polymères P2, P3, P4 et P5**
 On réalise de la même façon des polymères ayant des quantités variables de tocophérol

Tableau 1 :

Polymère	Alpha-tocophérol	Taux de greffage
P2	Synthétique : D,L	5,2 %
P3	Synthétique : D,L	12,8 %
P4	Synthétique D,L	20,0 %
P5	Synthétique D,L	50,0 %

Dans tous les cas, la quantité de tocophérol effectivement greffé a été confirmée par RMN.

15 **Exemple 6 : Polymère P6**
Synthèse d'un polyglutamate greffé par l'alpha-tocophérol d'origine naturelle
 De façon analogue, on synthétise le polymère P6 avec 7,3 % de D-alpha-tocophérol d'origine naturelle (à 98,5 % et obtenue de la société ADM France). La masse molaire est 20 de 17 400 (GPC NMP, éq. PMMA).

Exemple 7 : Analyse des polymères en solution aqueuse
 Les polymères sont mis en solution dans un tampon phosphate saline à pH 7,4 à des concentrations variant de 10 à 40 mg/mL et on ajuste le pH à 7,4 par ajout de soude à 0,1 N. On observe visuellement la solubilisation.

Tableau 2 : solubilité dans l'eau saline à pH 7,4

Polymère	Taux de greffage	Concentration	Aspect
P1 (D,L)	7,8 %	10 à 30 mg/mL	Soluble et limpide
P3 (D,L)	12 %	10 mg/mL	Précipité très fin
P4 (D,L)	20 %	10 mg/mL	Précipité très fin
P6 (D)	7,3 %	10 à 30 mg/mL	Soluble et limpide

Tampon phosphate : 0,01 M phosphate, 0,0027 M KCl et 0,137M NaCl.

Une observation en transmission électronique des solutions limpides du polymère P1 déposé sur un support montre l'existence de nanoparticules de 15 à 25 nm. Une analyse comparative des solutions du polymère P1, P6 et l'alpha-tocophérol succinate à 15 mg/mL dans l'eau à pH 7,4 (tampon phosphate) révèle que seul l'alpha-tocophérol succinate développe une solution laiteuse caractéristiques des vésicules comme décrit dans le brevet EP 0 243 446.

Exemple 8 : Adsorption d'un colorant sur le polymère P1

10 Selon l'un des objets de l'invention, les polymères peuvent être utilisés sous forme de suspension colloïdale dans l'eau et associés un principe actif. Pour cette application, nous démontrons dans l'expérience ci-après qu'avec certains polymères, notamment ceux avec un taux de greffage de l'ordre de 5 à 10 % de tocophérol, la capacité d'adsorption est supérieure à celle d'un composé analogue de l'art antérieur.

15 Pour cette étude, nous avons comparé le polymère P1 avec un polymère analogue ayant une chaîne dodécanol greffé sur un polyglutamate. Ce polymère est décrit dans le brevet WO 00 30618.

20 L'étude est réalisée de la façon suivante : on solubilise les polymères dans une solution aqueuse à pH 7 (tampon phosphate) et on ajoute 5 mg du colorant dénommé Orange OT (Rn CAS : 2646-17-5). On laisse les solutions dans un bain d'ultrason pendant une heure pour réaliser l'association. Les solutions sont ensuite centrifugées pour éliminer le colorant non-associé et on mesure la densité optique au λ_{max} du colorant qui se situe à 495 nm.

25

Tableau 3 :

Polymère	Taux de greffage	Concentration polymère	DO normalisée
P1 (alpha-tocophérol)	7,8 % molaire	13,8 mg/mL	1
Polymère comparatif* (dodécanol)	15 % molaire	17,3 mg/mL	0,45

*WO 00 30618

30 On constate qu'à un taux de greffage molaire inférieur de moitié et à une concentration massique en polymère un peu plus faible, le polymère P1 présente une capacité d'association du colorant Orange OT bien supérieure.

Exemple 9 : synthèse du polymère P7

Synthèse d'un polyglutamate ayant un greffon d'alpha-tocophérol leucine.

On synthétise d'abord le dérivé alpha-tocophérol leucine de la façon suivante.

On fait réagir le D,L-alpha-tocophérol (4,3 g) avec la BOC-Leucine (2,3 g) dans 15 mL de dichlorométhane en présence de 4-dimethylaminopyridine (244 mg) et de diidopropylcarbodiimide (1,5 g). Après 2 heures à 30°C, le produit est purifié par filtration sur une colonne de silice. On obtient 5 g du produit alpha-tocophérol leucine BOC (rendement 77 %). Sa structure est confirmée par spectroscopie RMN. La déprotection du produit est réalisée dans l'acide trifluoroacétique à une température comprise entre 5 et 10°C pendant une heure. Après purification par filtration sur silice, on isole 3,3 g du produit souhaité (rendement 78%). Sa structure est confirmée par spectroscopie RMN. On réalise ensuite la réaction de greffage sur un acide polyglutamique dans les mêmes conditions que dans l'exemple 1, avec un taux de greffage de 7 %. La structure du polymère et le taux de greffage ont été confirmés par spectroscopie RMN.

15

Exemple 10 : Adsorption de l'insuline

On prépare une solution à 1 mg du polymère P1 et 7 mg d'insuline à pH 7,0 dans 1 ml d'eau et on laisse incuber pendant 2 heures. La suspension est ensuite ultrafiltrée (10000G, 20 minutes avec une seuil de 100 KDa). On dose l'insuline libre dans le filtrat par HPLC et on en déduit par différence la quantité d'insuline associée. On mesure un taux d'association qui est supérieur à 95 % par rapport à l'insuline engagée. Dans les mêmes conditions, le polymère comparatif de l'exemple 8 permet d'associer 40 %. La capacité d'adsorption du polymère P1 est donc supérieur.

25 **Exemple 11 : Dégradation *in-vitro* du polymère P1 en présence d'enzymes**

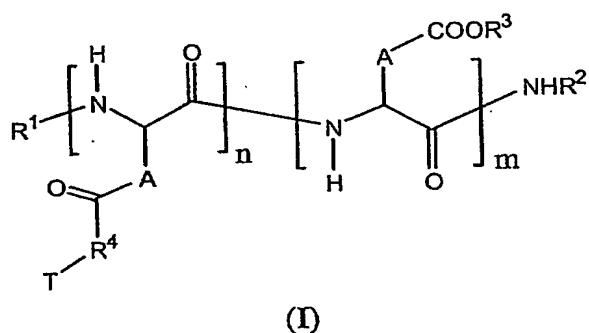
On solubilise le polymère P1 à pH 7,5 (tampon phosphate et 10 mM en cation calcium) et à une concentration de 20mg/mL. On ajoute 0,1 mL de protéase (solution de 10mg/mL) et on suit la dégradation par la GPC aqueuse.

On constate une dégradation relativement rapide avec un temps de demi-vie du polymère initiale à environ 100 minutes.

REVENDICATIONS

1. Polyaminoacides comprenant des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques, caractérisés en ce qu'au moins une partie de ces unités sont porteuses de 5 greffons comportant au moins un motif alpha-tocophérol.

2. Polyaminoacides selon la revendication 1, caractérisés par la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- R¹ représente un H, un alkyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10, benzyle, une unité acide aminé terminale ;
- R² représente un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10 ou un pyroglutamate ;
- R³ est un H ou une entité cationique, de préférence sélectionnée dans le groupe comprenant :
 - les cations métalliques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant : le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium,
 - les cations organiques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant :
 - les cations à base d'amine,
 - les cations à base d'oligoamine,
 - les cations à base de polyamine (la polyéthylèneimine étant particulièrement préférée),
 - les cations à base d'acide(s) aminé(s) avantageusement choisis dans la classe comprenant les cations à base de lysine ou d'arginine,
 - ou les polyaminoacides cationiques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant la polylysine ou l'oligolysine ;

- R⁴ représente une liaison directe ou un "espaceur" à base de 1 à 4 unités acide aminé ;
- A représente indépendamment un radical -CH₂- (unité aspartique) ou -CH₂-CH₂- (unité glutamique) ;
- n/(n+m) est défini comme le taux de greffage molaire et varie de 0,5 à 100 % molaire ;
- n + m varie de 3 à 1000, de préférence entre 30 et 300 ;
- T représente un motif alpha-tocophérol.

5

10 3. Polyaminoacides selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que l'alpha-tocophérol est d'origine naturelle.

15 4. Polyaminoacides selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que l'alpha-tocophérol est d'origine synthétique.

15

5. Polyaminoacides selon la revendication 2, caractérisés en ce qu'il est constitué d'un homopolymère d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.

20

6. Polyaminoacides selon la revendication 2, caractérisés en ce qu'il est constitué d'un homopolymère d'alpha-L-aspartate ou d'alpha-L-aspartique.

25 7. Polyaminoacides selon la revendication 2, caractérisés en ce qu'il est constitué d'un copolymère d'alpha-L-aspartate/alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-aspartique/alpha-L-glutamique.

25

8. Polyaminoacides selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que la distribution des unités aspartiques et/ou glutamiques porteuses de greffons comportant au moins un motif alpha-tocophérol est telle que les polymères ainsi constitués sont soit aléatoires, soit de type bloc, soit de type multibloc.

30

9. Polyaminoacides selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que leur masse molaire se situe entre 2 000 et 100 000 g/mole, et de préférence entre 5 000 et 40 000 g/mole.

35

10. Polyaminoacides selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisés en ce que le taux de greffage molaire se situe entre 3 et 70 %, et de préférence entre 5 et 50 %.

11. Composition pharmaceutique, cosmétique, diététique ou phytosanitaire comprenant au moins l'un des polyaminoacides selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

5 12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif.

10 13. Composition selon la revendication 11 ou 12, caractérisée en ce que le principe actif est une protéine, une glycoprotéine, un polysaccharide, un liposaccharide, un oligonucléotide, un polynucléotide ou un peptide.

14. Composition selon la revendication 11 ou 12, caractérisée en ce que le principe actif est une petite molécule organique hydrophobe, hydrophile ou amphiphile.

15 15. Composition selon l'une quelconque des revendications 11 à 14, caractérisée en ce qu'elle peut être administrée par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intra péritonéale, intracérébrale ou buccale.

20 16. Composition selon l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'un gel, d'une émulsion, de micelles, de nanoparticules, de microparticules, d'une poudre ou d'un film.

25 17. Composition selon l'une quelconque des revendications 11 à 16, caractérisée en ce qu'elle est une suspension colloïdale de nanoparticules et/ou de microparticules et/ou de micelles de polyaminoacides, dans une phase aqueuse.

30 18. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de solution dans un solvant biocompatible et en ce qu'elle peut être injectée en sous-cutané, intramusculaire ou dans une tumeur.

19. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle est apte à former un dépôt sur le site d'injection.

35 20. Procédé de préparation :

- de médicaments, en particulier pour administration orale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale ou intracérébrale, les principes actifs de ces médicaments

pouvant être, notamment, des protéines, des glycoprotéines, des peptides, des polysaccharides, des liposaccharides, des oligonucléotides, des polynucléotides et des petites molécules organiques hydrophobes, hydrophiles ou amphiphiles,

5

- et/ou des nutriments,
- et/ou de produits cosmétiques ou phytosanitaires;

caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à mettre en œuvre au moins l'un des polyaminoacides selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et/ou la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 19.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI


N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

06 113 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	FLAMEL-0073		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02 07008		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
POLYAMINOACIDES FONCTIONNALISÉS PAR DE L'ALPHA-TOCOPHEROL ET LEURS APPLICATIONS NOTAMMENT THERAPEUTIQUES			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
Raphaël FLEURANCE CABINET PLASSERAUD 84 rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 9 FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CHAN	
Prénoms		You-Ping	
Adresse	Rue	14 bd Jean XXIII	
	Code postal et ville	69008	LYON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ANGOT	
Prénoms		Stéphanie	
Adresse	Rue	123 bis cours Albert Thomas	
	Code postal et ville	69003	LYON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BREYNE	
Prénoms		Olivier	
Adresse	Rue	5 rue Rosset	
	Code postal et ville	69004	LYON
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Le 10/09/2002 Raphaël FLEURANCE CPI 02-0406			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.